

PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
 Internationales Büro
 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



(51) Internationale Patentklassifikation ⁵ : <p style="text-align: center; font-weight: bold;">A61K 9/00, 47/26.</p>	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 93/11746 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 24. Juni 1993 (24.06.93)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP92/02814 (22) Internationales Anmeldedatum: <p style="text-align: right;">5. Dezember 1992 (05.12.92)</p> (30) Prioritätsdaten: <p style="text-align: right;">P 41 40 689.3 10. Dezember 1991 (10.12.91) DE</p> (71) Anmelder (nur für AU CA GB IE NZ): BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH [DE/DE]; Postfach 200, D-6507 Ingelheim (DE). (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser AU CA GB IE NZ US): BOEHRINGER INGELHEIM KG [DE/DE]; Postfach 200, D-6507 Ingelheim (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : ARNOLD, Klaus [DE/DE]; Kiedricher Straße 43a, D-6507 Ingelheim (DE). GRASS, Peter [DE/DE]; Badweg 6, D-6507 Ingelheim (DE). KNECHT, Adolf [DE/DE]; Kapellenweg 4a, D-7800 Freiburg (DE). ROOS, Robert [DE/DE]; Mainzer Straße 120, D-6705 Ingelheim (DE). SLUKE, Gerhard [DE/DE]; Magdeburger Straße 43, D-6507 Ingelheim (DE). THIEME, Herbert [DE/DE]; Eisenacher Straße 31, D-6507 Ingelheim (DE). WENZEL, Joachim [DE/DE]; Kiedricher Straße 61, D-6507 Ingelheim (DE).	(81) Bestimmungsstaaten: AU, BR, CA, CS, FI, HU, JP, KR, NO, NZ, PL, RU, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>	
(54) Title: INHALATION POWDERS AND METHOD OF MANUFACTURING THEM (54) Bezeichnung: INHALATIONSPULVER UND VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG (57) Abstract <p>In order to control and optimize the amount of inhalable active substance released when drugs are administered as inhalation powders, the invention calls for the use of auxiliaries consisting of mixtures of coarser particles (average particle size > 20 µm) and finer particles (average particle size < 10 µm).</p> (57) Zusammenfassung <p>Zur Steuerung bzw. Optimierung des bei der Inhalation von Arzneipulvern entstehenden inhalierfähigen Wirkstoffanteils werden Mischungen aus gröberen (> 20 µm durchschnittliche Teilchengröße) und feineren (< 10 µm durchschnittliche Teilchengröße) als Hilfsstoff verwendet.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	FR	Frankreich	MR	Mauritanien
AU	Australien	GA	Gabon	MW	Malawi
BB	Barbados	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BE	Belgien	GN	Guinea	NO	Norwegen
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NZ	Neuseeland
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	PL	Polen
BJ	Benin	IE	Irland	PT	Portugal
BR	Brasilien	IT	Italien	RO	Rumänien
CA	Kanada	JP	Japan	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SD	Sudan
CG	Kongo	KR	Republik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KZ	Kasachstan	SK	Slowakische Republik
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	SU	Sowjet Union
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TD	Tschad
CZ	Tschechische Republik	MC	Monaco	TC	Togo
DE	Deutschland	MG	Madagaskar	UA	Ukraine
DK	Dänemark	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
ES	Spanien	MN	Mongolei	VN	Vietnam
FI	Finnland				

Inhalationspulver und Verfahren zu ihrer Herstellung

Die Erfindung betrifft Inhalationspulver aus mikronisiertem Wirkstoff und Trägerstoffen mit bestimmten Anteilen an feinteiligen und gröberteiligen Partikeln sowie die Optimierung bzw. Steuerung des inhalierfähigen Wirkstoffanteils in den Inhalationspulvern.

Es ist bekannt, für die Praxis wichtige Eigenschaften von pulverförmigen Inhalationspräparaten zu verbessern, indem man das Medikament mit einer effektiven Teilchengröße von etwa 0,01 bis 10 µm mit einem wasserlöslichen Trägerstoff kombiniert, der eine effektive Teilchengröße zwischen 30 und 80 µm aufweist (DE-A-1792207).

Hilfsstoffe sind bei Inhalationspulvern vor allem dann nötig, wenn die Wirksamkeit des verarbeiteten Arzneistoffs sehr hoch ist, so daß pro Einzeldosis nur geringe Mengen benötigt werden. In diesem Fall ist die Verdünnung des Arzneistoffs ratsam, damit eine gute Dosiergenauigkeit erzielt wird.

Der meist relativ hohe Anteil an Hilfsstoff bestimmt im wesentlichen die Eigenschaften des Pulvers. Dies trifft insbesondere für das Fließverhalten zu. Je feiner ein Pulver ist, desto schlechter sind i.a. die Fließeigenschaften. Da gute Fließeigenschaften die Voraussetzung für eine gute Dosiergenauigkeit bei der Abfüllung einzelner Präparatedosen, etwa bei Herstellung von Kapseln zur Pulverinhalation auf üblichen Kapselmaschinen sind, darf der gewählte Hilfsstoff nicht zu fein sein.

Neben der Beeinflussung der Dosiergenauigkeit ist die Korngröße des Hilfsstoffes von großer Bedeutung für das Entleerungsverhalten von Kapseln in einem Inhalator bei der Anwendung. Es hat sich gezeigt, daß der inhalierbar ausgebrachte Wirkstoffanteil von einem grobkörnigen Hilfsstoff, wie ihn die DE-A 17 92 207 vorschlägt, negativ beeinflusst wird. Unter "inhalierfähig" werden solche Teilchen verstanden, die beim Inhalieren mit der Atemluft tief in die Verästelungen der Lunge transportiert werden. Die dazu erforderliche Teilchengröße liegt unter 10 µm, vorzugsweise unter 6 µm. Fließfähigkeit, Ausbringbarkeit und Dispergierbarkeit des Pulvers sind auch bei anderen Typen von Inhalationsgeräten von erheblicher Bedeutung, z.B. bei solchen, die die einzelne Dosis aus einem Vorrat mittels einer Meßkammer dosieren (z.B. gemäß US-A-4 570 630) oder in Vertiefungen einer Kreisscheibe enthalten (z.B. gemäß DE-A 36 25 685).

Es wurde nun gefunden, daß sich bei gleichzeitig guter Dosiergenauigkeit der inhalierfähige Anteil des Wirkstoffs von Inhalationspulvern in weiten Grenzen steuern läßt, wenn der zu inhalierfähigen Teilchen mikronisierte Wirkstoff mit geeigneten Mengen eines Gemisch aus einem oder mehreren physiologisch verträglichen Hilfsstoffen kombiniert wird, wobei der eine Anteil des Hilfstoffgemisches eine mittlere Teilchengröße unter etwa 10 µm, der andere eine mittlere Teilchengröße über etwa 20 µm aufweist, wobei die mittlere Teilchengröße im allgemeinen unter 150 µm, vorzugsweise unter 80 µm liegt.

Die Gewichtsverhältnisse von feinem und gröberem Hilfsstoff liegen zwischen 1:99 und 95:5, vorzugsweise zwischen 5:95 und 70:30, vor allem zwischen 10:90 und 50:50.

Da die Einzeldosis der meisten inhalativ angewendeten Arzneistoffe klein ist, ist ihr Anteil an der Mischung meist sehr gering, z.B. 0,01 bis 0,1 mg Wirkstoff pro ca. 5 mg Hilfsstoffmischung. Die Menge der Zubereitung, die pro Inhalationsvorgang verabreicht wird, kann innerhalb weiter Grenzen gewählt werden. Um dem Patienten nicht unnötig viel Hilfsstoff zuzuführen, wird der Fachmann bestrebt sein, die inhalierte Menge niedrig zu halten. Andererseits sind extrem geringe Mengen schlecht handhabbar und dosierbar. Dementsprechend wird die Menge an Zubereitung pro Anwendung zwischen etwa 1 und 20, vorzugsweise zwischen 2 und 10 mg liegen. Nach dem oben Gesagten ist jedoch eine Überschreitung der genannten Werte nach oben oder unten nicht grundsätzlich ausgeschlossen.

Wie oben erläutert, sind im allgemeinen die inhalativ verabreichten Wirkstoffe so stark wirksam, daß ihre Menge die Größe der Präparatmenge nicht entscheidend mitbestimmt. Vielmehr hat der Galeniker die Möglichkeit, durch Variation der Hilfsstoffmengen und des Teilchenspektrums den inhalierbar ausgebrachten Wirkstoffanteil zu steuern. Dies kann beispielsweise notwendig sein, wenn die gleiche Wirkung wie bei einer bereits klinisch geprüften oder im Handel befindlichen Darreichungsform erreicht werden soll.

Feinteiliger und gröberteiliger Hilfsstoff können aus dem chemisch gleichen oder aus chemisch verschiedenen Substanzen bestehen. Die Hilfsstoffmischungen können z.B. eine chemische Substanz als den feinen, eine andere als den gröberen Hilfsstoff enthalten. Aber auch die jeweiligen feinen und gröberen Hilfsstoffe können in sich Mischungen aus verschiedenen Substanzen sein. Neben den genannten Wirk- und Hilfsstoffen können die

erfindungsgemäßen Zubereitungen in untergeordneter Menge weitere Zusätze enthalten, z.B. Geschmackskorrigenzien.

Pharmazeutisch geeignete und physiologisch unbedenkliche Hilfsstoffe für inhalative Zwecke sind bekannt. Beispiele sind Monosaccharide (etwa Glucose, Arabinose); Disaccharide (etwa Lactose, Saccharose, Maltose); Polysaccharide (etwa Dextrane); Polyalkohole (etwa Sorbit, Mannit, Xylit); Salze (etwa Natriumchlorid, Calciumcarbonat) oder auch Mischungen dieser Hilfsstoffe miteinander. Bevorzugt sind Lactose und Glucose.

Die nachstehenden Beispiele zeigen, wie unterschiedliche Verhältnisse von Hilfsstoffen den inhalierbar ausgebrachten Wirkstoffanteil beeinflussen. Als Hilfsstoffe wurden Glucose mit einer durchschnittlichen Teilchengröße von 35 μm (G I) und von 5 μm (G II) bzw. 8 μm (G III) verwendet. Die Mischung der Hilfsstoffe mit dem Wirkstoff wurde in 5 mg-Portionen in übliche Kapseln für die Pulverinhalation gefüllt und aus diesen mittels eines Geräts gemäß DE-A-33 45 722 ausgebracht.

Im Beispiel 1 enthielt die Mischung pro Kapsel 0,1 mg Fenoterol mit einer mittleren Teilchengröße von $<6 \mu\text{m}$ und im Beispiel 2 0,04 mg Ipratropiumbromid mit einer mittleren Teilchengröße $<6 \mu\text{m}$.

"W" ist der inhalierbar ausgebrachte Wirkstoffanteil in Prozent der in der Mischung enthaltenen Menge.

Beispiel 1

G I [%]	G II [%]	W [%]
100	0	14,4
96	4	21,7
84	16	31,0

Beispiel 2

G I [%]	G III [%]	W [%]
100	0	15,1
95	5	15,7
90	10	23,0
75	25	33,4
50	50	38,3

Patentansprüche

1. Inhalationspulver aus mikronisiertem Wirkstoff und physiologisch unbedenklichen Hilfsstoff, der gröbere Anteile mit einer mittleren Teilchengröße von etwa 20 µm oder mehr und feinere Anteile mit einer mittleren Teilchengröße von etwa 10 µm oder weniger enthält, und ggf. weiteren Hilfsstoffen, insbesondere Geschmackskorrigenzien.
2. Inhalationspulver nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Gewichtsverhältnis der feineren zu den gröberen Hilfsstoffanteilen zwischen 1:99 und 95:5, vorzugsweise zwischen 5:95 und 70:30, insbesondere zwischen 10:90 und 50:50 liegt.
3. Inhalationspulver nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der gröbere und der feinere Hilfsstoff aus derselben chemischen Substanz bestehen.
4. Inhalationspulver nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der gröbere und der feinerteilige Hilfsstoff aus verschiedenen chemischen Substanzen bestehen.
5. Inhalationspulver nach Anspruch 1, 2 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß der gröbere und/oder der feinerteilige Hilfsstoff je für sich Mischungen darstellen.
6. Inhalationspulver nach Anspruch 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffe zur Gruppe der Monosaccharide, Disaccharide, Polysaccharide, Polyalkohole oder anorganischen Salze gehören.

7. Verfahren zur Steuerung bzw. Optimierung des inhalationsfähigen Anteils von Inhalationspulvern, dadurch gekennzeichnet, daß man den auf eine Teilchengröße unter 10, vorzugsweise unter 6 µm mikronisierten Wirkstoff mit Hilfsstoff mischt, wobei der Hilfsstoff aus einem Anteil mit einer mittleren Teilchengröße <10 µm und einem Anteil mit einer mittleren Teilchengröße >20 µm besteht, und wobei das Gewichtsverhältnis der Teilchensorten zwischen 1:99 und 95:5, vorzugsweise zwischen 5:95 und 70:30, insbesondere zwischen 10:90 und 50:25 liegt.
8. Verfahren zur Herstellung eines Aerosols für die Inhalation, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Inhalationspulver nach Anspruch 1 bis 6 bzw. ein nach Anspruch 7 hergestelltes Inhalationspulver mittels eines für die Pulverinhalation geeigneten Geräts der vom Patienten eingeatmeten Luft beimischt.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 92/02814

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁵

A61K9/00;

A61K47/26

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁵

— A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FR,M,8 142 (FISONS) 17 August 1970 cited in the application see claims page 6, table 1, second composition	1-3,6-8
Y	see claims cited in the application page 6, table 1	1-3,6-8
Y	US,A,4 009 280 (D.S.MACARTHUR) 22 February 1977 see claims 1-2 see column 2, line 15 - line 47 see column 3, line 54 - line 58	1-3,6-8
Y	US,A,2 533 065 (G.V.TAPLIN) 5 December 1950 see claims see column 3, line 33 - line 43 see column 4, line 52 - line 57	1-3,6-8

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 February 1993 (23.02.93)

Date of mailing of the international search report

4 March 1993 (04.03.93)

Name and mailing address of the ISA/
EUROPEAN PATENT OFFICE

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

EP 9202814
SA 67310

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.
The members are as contained in the European Patent Office EDP file on
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information. 23/02/93

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR-M-8142	17-08-70	BE-A- 718846	31-01-69
		CA-A- 946280	30-04-74
		DE-A, C 1792207	04-11-71
		DE-A- 1792799	11-08-77
		FR-A- 1605538	23-02-79
		GB-A- 1242211	11-08-71
		NL-A- 6811060	11-02-69
		SE-B- 372420	23-12-74
		US-A- 3860618	14-01-75
		US-A- 3634582	11-01-72
		US-A- 3957965	18-05-76
US-A-4009280	22-02-77	GB-A- 1410588	22-10-75
		AT-B- 333974	27-12-76
		CA-A- 992461	06-07-76
		DE-A- 2239091	22-02-73
		FR-A, B 2150759	13-04-73
		LU-A- 66875	23-03-73
		NL-A- 7210780	13-02-73
		SE-B- 411842	11-02-80
US-A-2533065		None	

I. KLASSIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) ⁶		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
Int.Kl. 5 A61K9/00; A61K47/26		
II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff ⁷		
Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole	
Int.Kl. 5	A61K	
Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen ⁸		
III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN ⁹		
Art. ⁹	Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Betr. Anspruch Nr. ¹³
X	FR,M,8 142 (FISONS) 17. August 1970 in der Anmeldung erwähnt siehe Ansprüche	1-3,6-8
Y	Seite 6 ,tabelle I ,zweite Zusammensetzung siehe Ansprüche in der Anmeldung erwähnt Seite 6 ,Tabelle I	1-3,6-8
Y	US,A,4 009 280 (D.S.MACARTHUR) 22. Februar 1977 siehe Ansprüche 1-2 siehe Spalte 2, Zeile 15 - Zeile 47 siehe Spalte 3, Zeile 54 - Zeile 58 --- -/--	1-3,6-8
<p>⁹ Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen ¹⁰ :</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>		
IV. BESCHEINIGUNG		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 23.FEBRUAR 1993		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts 26.02.93
Internationale Recherchenbehörde EUROPAISCHES PATENTAMT		Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten SCARPONI U.

III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 2)		
Art °	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	US,A,2 533 065 (G.V.TAPLIN) 5. Dezember 1950 siehe Ansprüche siehe Spalte 3, Zeile 33 - Zeile 43 siehe Spalte 4, Zeile 52 - Zeile 57 -----	1-3,6-8

**ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT
ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 9202814
SA 67310

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentedokumente angegeben.
Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

23/02/93

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
FR-M-8142	17-08-70	BE-A- 718846	31-01-69
		CA-A- 946280	30-04-74
		DE-A, C 1792207	04-11-71
		DE-A- 1792799	11-08-77
		FR-A- 1605538	23-02-79
		GB-A- 1242211	11-08-71
		NL-A- 6811060	11-02-69
		SE-B- 372420	23-12-74
		US-A- 3860618	14-01-75
		US-A- 3634582	11-01-72
		US-A- 3957965	18-05-76
US-A-4009280	22-02-77	GB-A- 1410588	22-10-75
		AT-B- 333974	27-12-76
		CA-A- 992461	06-07-76
		DE-A- 2239091	22-02-73
		FR-A, B 2150759	13-04-73
		LU-A- 66875	23-03-73
		NL-A- 7210780	13-02-73
		SE-B- 411842	11-02-80
US-A-2533065		Keine	

EPO FORM P073